

Dressing containing estrogen.

Patent
Number: EP0421454

Publication
date: 1991-04-10

Inventor(s): HOFFMANN HANS-RAINER DR (DE); MECONI REINHOLD DIPL-ING FH (DE);
CORDES GUENTER DR SC NAT (DE); KLEIN ROBERT PETER (DE); WOLFF HANS
MICHAEL DR DIPL-CHE (DE)

Applicant(s): LOHMANN THERAPIE SYST LTS (DE); SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH (DE)

Requested
Patent: ☐ EP0421454, A3, B1, B2

Application
Number: EP19900119112 19901005

Priority Number
(s): DE19893933460 19891006

IPC
Classification: A61K9/70; A61L15/16

EC
Classification: A61K9/70E, A61K31/565, A61L15/58

Equivalents: AU6312890, AU637637, CA2027053, CS9004859, ☐ DE3933460, ES2078929T,
☐ F1100380B, HU56290, IE72141, ☐ IE903572, IL95776, JP2766864B2,
☐ JP3204811, KR9604300, NO303321B, NO904338, NZ235581, ☐ PL165270B,
☐ PT95505, ☐ SK279514B, ZA9007969

Cited
Documents: EP0186019; WO8200005; EP0285563; GB2094809; US4789547; EP0072251

Abstract

The invention relates to a drug plaster for the controlled delivery of drugs to the skin, which consists of a backing layer and of a water-insoluble adhesive film which is attached thereto and is composed of an adhesive which contains polymers which are swellable in water and in which the drug is at least partially soluble, and of a protective layer which covers the adhesive film and can be detached again, which is characterised in that the adhesive is based on homo- and/or copolymers with at least one derivative of acrylic or methacrylic acid and contains, as drugs partially or completely dissolved in the adhesive, in a concentration of 0.5 to 10.0% by weight, oestrogens and their pharmaceutically acceptable derivatives alone or in combination with gestagens.

Data supplied from the esp@cenet database - I2



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 421 454 A2**

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmelde­nummer: 90119112.2

51 Int. Cl.⁵: A61L 15/16, A61K 9/70

22 Anmeldetag: 05.10.90

30 Priorität: 06.10.89 DE 3933460

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
10.04.91 Patentblatt 91/15

64 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71 Anmelder: LTS LOHMANN
THERAPIE-SYSTEME GmbH & CO.KG
Irlicher Strasse 55
W-5450 Neuwied 12(DE)

Anmelder: Schwarz Pharma AG
Mittelstrasse 11-13
W-4019 Monheim(DE)

72 Erfinder: Hoffmann, Hans-Rainer, Dr.
Burghofstrasse 123
W-5450 Neuwied 22(DE)
Erfinder: Klein, Robert Peter
Wikingerstrasse 3
W-5450 Neuwied 11(DE)
Erfinder: Meconl, Reinhold, Dipl.-Ing. (FH)
Alemannenstrasse 42
W-5450 Neuwied 1(DE)
Erfinder: Cordes, Günter, Dr. sc. nat.
Karl-Huschens-Strasse 15
W-5653 Leichlingen(DE)
Erfinder: Wolff, Hans Michael, Dr. Dipl.-Chem.
Richard-Wagner-Strasse 2
W-4019 Monheim(DE)

74 Vertreter: Klöpsch, Gerald, Dr.-Ing.
Patentanwälte Klöpsch & Flaccus et al
An Gross St. Martin 6
W-5000 Köln 1(DE)

54 Oestrogenhaltiges Wirkstoffpflaster.

57 Die Erfindung betrifft Wirkstoffpflaster für die kontrollierte Abgabe von Wirkstoffen an die Haut, welches aus einer Rückschicht und einem damit verbundenen, wasserunlöslichen Klebefilm aus einem Haftkleber besteht, der in Wasser quellbare Polymere enthält und in dem der Wirkstoff zumindest teilweise löslich ist, und aus einer den Klebefilm abdeckenden, wieder ablösbaren Schutzschicht, das dadurch gekennzeichnet ist, daß der Haftkleber auf Homo- und/oder Copolymeren mit mindestens einem Derivat der Acryl- oder Methacrylsäure basiert und als im Kleber teilweise oder vollständig gelöste Wirkstoffe in einer Konzentration von 0,5 bis 10,0 Gew.-% Oestrogene und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Derivate alleine oder in Kombination mit Gestagenen enthält.

EP 0 421 454 A2

OESTROGENHALTIGES WIRKSTOFFPFLASTER

Wirkstoffpflaster zur kontrollierten Abgabe von Wirkstoffen an die Haut, bestehend aus einer wirkstoffundurchlässigen Rückschicht, einem den oder die Wirkstoff(e) enthaltenden Haftkleber und einer wiederablösbaren Schutzschicht, sowie ein Verfahren zur Herstellung des Wirkstoffpflasters und seine Verwendung zur transdermalen Applikation von Oestrogenen, ihren pharmazeutisch unbedenklichen Derivaten alleine oder in Kombination mit Gestagenen in der Humanmedizin.

Wirkstoffpflaster sind auf die Haut aufzubringende selbstklebende galenische Zubereitungen mit festgelegter Applikationsfläche, die einen oder mehrere darin enthaltene Arzneistoffe nach Zeit und Menge kontrolliert an den menschlichen oder tierischen Körper abgeben. Derartige Systeme, die beispielsweise von Y.W. Chieng, Drug Dev. Ind. Pharm. 13, 589-651 (1987) beschrieben sind, haben sich seit Jahren in der Therapie bewährt.

Viele dieser Wirkstoffpflaster enthalten die Wirkstoffe fein verteilt in hydrophoben Klebefilmen und stellen demzufolge konzeptionell einfache, serienmäßig herstellbare pharmazeutische Zubereitungen dar.

Übliche Bauformen von transdermalen Systemen, die bereits Eingang in die Praxis gefunden haben, sind:

- a) Aufbau aus undurchlässiger Rückschicht und einer gleichzeitig als Arzneistoffreservoir, Haftkleber und Steuereinheit dienenden Schicht,
- b) Aufbau aus Rückschicht, Arzneistoffreservoir, Kontrolleinheit und Klebeschicht in räumlicher Trennung,
- c) Aufbau aus Rückschicht und mehrschichtig angeordneter arzneistoffhaltiger Matrix, wobei die Wirkstoffkonzentration von Schicht zu Schicht zur Haut hin geringer wird.
- d) Aufbau aus Rückschicht und Matrix, wobei die Freisetzung durch die in der Matrix dispergierte arzneistoffhaltige Mikrokapsel kontrolliert wird.

Der therapeutische Fortschritt dieser Systeme gegenüber traditionellen Applikationsformen besteht darin, daß die Wirkstoffe dem Körper nicht stoßweise zugefügt werden wie beispielsweise bei Einnahme von Tabletten, sondern kontinuierlich.

Dadurch wird einerseits die Wirkungskdauer des Arzneistoffes verlängert, zum andern werden Nebenwirkungen durch Vermeidung unnötiger Blutspiegelspitzen weitgehend verhindert.

Arbeitet man eine größere Wirkstoffmenge in ein solches Pflaster ein, als dem Sorptionsvermögen der filmbildenden Pflasterbestandteile entspricht, so muß der Wirkstoff möglichst fein bis amorph in der Klebermatrix verteilt sein, um durch rasches Nachlösen über die Applikationsdauer den Sättigungszustand des Haftklebers weitestgehend aufrechtzuerhalten und auf diese Weise den Grad der Abnahme der Geschwindigkeit der Freisetzung des Wirkstoffes aus dem Pflaster so klein wie möglich zu halten. Üblicherweise wird die Herstellung von Pflasterfilmen so vorgenommen, daß Kleberbestandteile und Wirkstoff gemeinsam in einem organischen Lösemittel gelöst und nach Ausstreichen auf großflächige Bahnen getrocknet werden.

Aus der DE-OS 3205258 und der EP 0285563 ist bekannt, Estradiol und Ethanol gleichzeitig in einer Pflasterformulierung zu verabreichen. Dieses Pflaster ist jedoch sehr kompliziert aufgebaut und außerdem sehr aufwendig herzustellen, da die Einzelkomponenten separat hergestellt und dann in einem weiteren Arbeitsgang zu einem Pflaster zusammengefügt werden müssen.

In der WO 87/07138 ist ein Estradiol-Pflaster auf der Basis einer Rückschicht beschrieben, einer den Wirkstoff enthaltenden Matrix und einem Haftkleber, der mit einer entfernbaren Schutzschicht abgedeckt ist. Die Herstellung von Matrix und Haftkleber erfolgen in technologisch sehr aufwendigen Arbeitsgängen durch Homogenisieren, Entgasen, Beschichten, Trocknen und Vereinzeln. In einer Ausführungsform muß die Rückschicht sogar mit einem Haftkleber beschichtet werden, was einen weiteren Arbeitsgang bedingt. Das Zusammenfügen der einzelnen Teile erfolgt in einem separaten Arbeitsgang. Die Herstellung des Pflasters ist also insgesamt sehr aufwendig und kompliziert.

Aus der US-PS 4,624,665 sind Systeme bekannt, die im Reservoir den Wirkstoff in mikroverkapselter Form enthalten. Das Reservoir ist eingebettet zwischen Rückschicht und einer Membran. Der äußere Rand des Systems ist mit einem Haftkleber ausgerüstet. Der Aufbau und die Herstellung dieser Systeme ist sehr kompliziert, da der Wirkstoff mikroverkapselt und in einer flüssigen Phase homogen verteilt werden muß, die dann in weiteren Arbeitsgängen zwischen Rückschicht und Membran eingebettet wird. Zusätzlich muß das System dann mit dem klebenden Rand versehen und mit einer Schutzschicht abgedeckt werden.

Es sind weiterhin aus der EP 186019 Wirkstoffpflaster bekannt, bei denen einer Kautschuk/Kleberharzmasse in Wasser quellbare Polymere zugesetzt sind und aus denen Estradiol freigesetzt werden kann. Es hat sich jedoch gezeigt, daß die Freisetzung von Estradiol aus diesen Wirkstoffpflastern viel zu gering ist und nicht den therapeutischen Erfordernissen entspricht.

Es ist deshalb Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Wirkstoffpflaster bereitzustellen, dessen Wirkstofffreisetzung die therapeutischen Erfordernisse erfüllt.

Überraschenderweise wurde die Aufgabe gelöst durch die Bereitstellung eines Wirkstoffpflasters zur kontrollierten Abgabe von Wirkstoffen an die Haut, welches besteht aus einer Rückschicht, einem damit verbundenen wasserunlöslichen Klebefilm aus einem Haftkleber, der in Wasser quellbare Polymere enthält und in dem die Wirkstoffe zumindest teilweise löslich sind, und aus einer den Klebefilm abdeckenden wiederablösbaren Schutzschicht, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftkleber auf Homo- und/oder Copolymeren mit mindestens einem Derivat der Acryl- oder Methacrylsäure basiert und als im Kleber teilweise oder vollständig gelöste Wirkstoffe in einer Konzentration von 0,5 bis 10,0 Gew.-% Oestrogene und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Derivate alleine oder in Kombination mit Gestagenen enthält.

Es hat sich überraschend gezeigt, daß die Kombination von wasserquellbaren Polymeren mit Polymeren auf Acrylatbasis für die genannten Wirkstoffe Freisetungsverhältnisse schafft, die über längere Zeit die Abgabe der Wirkstoffe aus den Pflastern in einer Menge gewährleisten, die ein Mehrfaches von der beträgt, die nach dem Stand der Technik freigesetzt wird.

Eine zweckmäßige Ausführungsform kann Stoffe enthalten, die die Kristallisation des Wirkstoffs verzögern oder verhindern und die in einer Konzentration von 0,1 - 20 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 - 10 Gew.-% enthalten sind, sowie in Wasser quellbare Polymere in einem Anteil von 0,01 - 10 Gew.-%, vorzugsweise 0,1 - 5 Gew.-%. Die klebrigmachenden Harze liegen vorteilhaft in einer Menge von 0,5 - 50 Gew.-% vor, vorzugsweise 1 bis 20 Gew.-%. Die Dicke des wirkstoffhaltigen Klebefilms kann 0,01 - 0,30 mm, vorzugsweise 0,04 - 0,20 mm betragen.

Als Haftkleber können dabei Homo- und/oder Copolymere mit mindestens einem Derivat der Acryl- oder Methacrylsäure in Form von Lösungen in organischen Lösemitteln Verwendung finden, und zwar in unvernetzbarer oder vernetzbarer Form. Das vernetzende Agens bewirkt, daß über reaktive Gruppen die Polymerketten miteinander verknüpft werden und so die Kohäsion des Haftklebers erhöht wird.

Die vernetzbaren Haftkleber in Form von organischen Lösungen werden vorzugsweise polymerisiert aus der Kombination folgender Monomere:

- 2-Ethylhexylacrylat/n-Butylacrylat/Butylacrylat/Acrylsäure,
- 2-Ethylhexylacrylat/n-Butylacrylat/Vinylacetat/Acrylsäure,
- 2-Ethylhexylacrylat/Vinylacetat/Acrylsäure,
- 2-Ethylhexylacrylat/Vinylacetat/Allylacrylat,
- 2-Ethylhexylacrylat/Vinylacetat/Divinylbenzol/Acrylsäure,
- 2-Ethylhexylacrylat/Vinylacetat/Allylmethacrylat/Acrylsäure,
- 2-Ethylhexylacrylat/Vinylacetat/2-Hydroxyethylacrylat,
- 2-Ethylhexylacrylat/Vinylacetat/2-Hydroxyethylmethacrylat,
- 2-Ethylhexylacrylat/Fumarsäure-diethylester/Acrylsäure,
- 2-Ethylhexylacrylat/Maleinsäure-diethylester/2-Hydroxyethylacrylat.

Als vernetzende Agentien kommen bevorzugt folgende Verbindungen in Frage: Diphenylmethan-4-diisocyanat, Hexamethyldiisocyanat, Isophorondiisocyanat, Titan-acetylacetonat, Aluminium-acetylacetonat, Eisen-acetylacetonat, Zink-acetylacetonat, Magnesium-acetylacetonat, Zirkon-acetylacetonat, 2-Ethyl-1,3-hexandiol-titanat, Tetraisooctyltitanat, Tetranonyltitanat, polyfunktionelle Propyleniminderivate, veretherte Melaminformaldehydharze, hochmethylierte Urethanharze, Imino-Melaminharze.

Die nicht vernetzbaren Haftkleber in Form von organischen Lösungen können vorteilhaft beispielsweise aus der Kombination folgender Monomere polymerisiert werden:

- 2-Ethylhexylacrylat/n-Butylacrylat/Vinylacetat,
- 2-Ethylhexylacrylat/Vinylacetat,
- 2-Ethylhexylacrylat/n-Butylacrylat/Vinylacetat/Allylacrylat,
- 2-Ethylhexylacrylat/n-Butylacrylat/Allylmethacrylat,
- 2-Ethylhexylacrylat/n-Butylacrylat/Vinylacetat/Divinylbenzol,
- 2-Ethylhexylacrylat/Fumarsäurediethylester/Allylacrylat,
- 2-Ethylhexylacrylat/Maleinsäurediethylester/Allylacrylat,
- 2-Ethylhexylacrylat/n-Butylacrylat/Acrylamid/Vinylacetat/Allylacrylat,
- 2-Ethylhexylacrylat/n-Butylacrylat/Isobutylacrylat/Vinylacetat/Allylacrylat.

Weiterhin können Haftkleber in Form von wäßrigen Dispersionen verwendet werden. Sie haben ein den Lösemittelhaftklebern vergleichbares Leistungsspektrum, besitzen jedoch den Vorteil, daß bei Beschichtung und Trocknung keine brennbaren und giftigen Lösemittel anfallen.

Haftkleber in Form von wässrigen Dispersionen, sog. Dispersionshaftkleber, können z.B. vorteilhaft aus der Kombination folgender Monomere polymerisiert werden:

n-Butylacrylat/Isobutylacrylat/Acrylsäure,

- 2-Ethylhexylacrylat/n-Butylacrylat/Acrylsäure,
- 2-Ethylhexylacrylat/n-Butylacrylat/2-Hydroxyethylacrylamid,
- 2-Ethylhexylacrylat/n-Butylacrylat/Vinylacetat/Acrylamid,
- 2-Ethylhexylacrylat/n-Butylacrylat/Vinylacetat/2-Hydroxyethylacrylat,
- 5 2-Ethylhexylacrylat/n-Butylacrylat/Allylacrylat/Acrylsäure,
- 2-Ethylhexylacrylat/n-Butylacrylat/Vinylacetat/Divinylbenzol.

Außerdem können sogenannte Schmelzhaftkleber Verwendung finden, die aus einer Schmelze heraus aufgetragen werden.

- Beispiele für die im erfindungsgemäßen Wirkstoffpflaster in der Klebmasse zugesetzten, in Wasser
- 10 quellfähigen Polymeren sind Produkte wie Galaktomannane, Celluloseprodukte, Tragant, Polyglycoside, Polyvinylpyrrolidone, feinpulverisierte Polyamide, wasserlösliches Polyacrylamid, Carboxyvinylpolymerisate, agar-ähnliche Algenprodukte, Mischpolymerisate aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid, Guar-Gummi, Typen wie Hydroxypropylguar-Gummi oder Guar-Mehl, Gummi arabicum, Dextrin und Dextran, mikrobiologisch gewonnenes Polysaccharid-Gummi wie das Polysaccharid B 1459 oder die gut Wasserlösli-
- 15 che Type Keltrol bzw. synthetisch gewonnene Polysaccharide wie das Produkt Ficoll, Methylglucosederivate, Hydroxymethylpropylcellulose, Polygalakturonsäurederivate wie Pectin oder das amidierte Produkt Pectinamid.

Dabei sind besonders bevorzugt Galaktomannane, mikrokristalline Cellulose und Tragant.

- Als Bestandteile des Haftklebers können außerdem klebrigmachende Harze wie Kolophonium und
- 20 dessen Derivate Polyterpen harze aus α oder β -Pinen, aliphatische, aromatische oder alkylaromatische Kohlenwasserstoffharze, Melamin-Formaldehyd-Harze, Phenolharze, Hydroabietylalkohol und deren Gemische Verwendung finden.

- Weitere Bestandteile des Haftklebers können Kristallisationsverzögerer wie Phthalsäureester, Adipin-
- 25 säureester, Mono-, Di- und Triglyceride, Ester höherer Fettsäuren, langkettige Alkohole und deren Derivate, Derivate des Nonylphenol bzw. des Octylphenol, Derivate von Fettsäuren, Derivate des Sorbit und des Mannit, nichtionogene Tenside, Polyoxyethylenalkylether, Derivate des Rizinusöls, Sitosterin und Polyvinylpyrrolidon sowie weitere dem Fachmann bekannte Stoffe sein.

Die Dicke des wirkstoffhaltigen Klebefilms kann 0,01 - 0,30 mm, vorzugsweise 0,04 - 0,20 mm betragen.

- Geeignete Materialien für die wirkstoffundurchlässige Rückschicht sind beispielsweise Polyester, Poly-
- 30 mid, Polyethylen, Polypropylen, Polyurethane, Polyvinylchlorid, und zwar sowohl als sogenannte Solofolien als auch als Sandwichfolien in Kombination von Folien aus verschiedenen dieser Kunststoffe. Diese Folien können eine Dicke von 0,06 - 0,20 mm aufweisen und außerdem mit Aluminium bedampft bzw. mit einer Aluminiumfolie kaschiert sein.

- Geeignete Materialien für die wiederablösbare Schutzschicht sind beispielsweise Polyester, Polyethylen
- 35 und Polypropylen sowie Papiere, die mit diesen Materialien beschichtet und ggf. mit Aluminium bedampft bzw. mit einer Aluminiumfolie kaschiert wurden. Außerdem sind die Folien bzw. Papiere mit Silikon beschichtet, um ihnen die wiederablösbaren Eigenschaften zu verleihen. Diese Materialien werden in einer Dicke von 0,02 - 0,30 mm verwendet. Mit Ausnahme der Polyesterfolien können sie auch als ablösbare Zwischenschichten verwendet werden. Dies ist dann erforderlich, wenn die Elastizitätseigenschaften von der
- 40 wiederablösbaren Schutzschicht und der Rückschicht zu gering sind, so daß beim Aufwickeln des Laminates aus Rückschicht, wirkstoffhaltiger, wasserunlöslicher Klebmasse und wiederablösbarer Schutzschicht nach Beschichtung und Trocknung Falten im Wirkstoffpflaster entstehen würden.

Geeignete Wirkstoffe gemäß der Erfindung sind 17 β -Estradiol und 17 α -Estradiol bzw. ihre Derivate.

- Unter den pharmazeutisch unbedenklichen Derivaten gemäß der Erfindung werden u.a. Ester, Ether,
- 45 Ethynylverbindungen des Estradiols verstanden, wie z.B.

- Estradiol (17 β)-17-Butyrylacetat,
- Estradiol 17 β -cypionat,
- Estradiol 3,17 β -dienantat,
- Estradiol 3,17 β -diisopropionat,
- 50 Estradiolenantat,
- Estradiol 3-hydrogensulfat (Natriumsalz),
- Estradiol 17 β -(3-phenylpropionat),
- Estradiolundexylat,
- Estradiolvalerat,
- 56 Estradiol 17 α -(3-oxohexonat),
- Epimestrol,
- Quinestrol
- Quinestradol,

Ethynylestradiol,
Fosferol, sowie
Estratriol.

Außerdem kommt als Oestrogen auch Chlorotrianisen in Frage.

5 Zu den geeigneten Gestagenen gemäß der Erfindung zählen beispielsweise

Lynestrenol,
Norethisteron,
Hydroxyprogesteron,
Medrogeston,

10 Progesteron,
Medroxyprogesteron,
Gestonoron,
Dydrogesteron,
Chlormadinon,

15 Allylestrenol,
Megestrol.

Das Verfahren zur Herstellung des Wirkstoffpflasters wird in der Weise durchgeführt, daß alle Bestandteile der wirkstoffhaltigen Klebmasse unter Rühren bzw. Kneten homogenisiert werden, ggf. unter Zusatz von organischen Lösungsmitteln zum Zwecke des Auflöserns des Wirkstoffes. Die so erhaltene wirkstoffhaltige Kleberlösung bzw. -suspension wird auf die wiederablösbare Schutzschicht, die Rückschicht oder die ablösbare Zwischenschicht beschichtet, und das Lösemittel bei erhöhter Temperatur und/oder verminder-

tem Druck herausgetrocknet.

Auf den resultierenden wirkstoffhaltigen Klebefilm wird die Rückschicht oder die ablösbare Schutzschicht oder die wiederablösbare Zwischenschicht aufkaschiert.

25 Die nach dem Beschichten und Trocknen erhaltenen Breitrollen des vollständig aufgebauten Wirkstoffpflastermaterials werden in Schmalrollen aufgeschnitten und dann daraus die einzelnen Wirkstoffpflaster gestanzt. Die Herstellung der einzelnen Wirkstoffpflaster kann aber auch durch Formatstanzen aus den Breitrollen erfolgen.

Die Form der Wirkstoffpflaster kann beliebig sein, wie z.B. rund, oval, elliptisch, quadratisch oder rechteckig mit abgerundeten Ecken. Die Größe der Wirkstoffpflaster hängt von den therapeutischen Erfordernissen ab; sie kann variieren von 1 - 50 cm².

Die Erfindung wird anhand folgender Beispiele erläutert:

35 Beispiel 1:

40	182,342 g	vernetzbarer Haftkleber auf Basis von Homo- und/oder Copolymeren mit mindestens einem Derivat der Acryl- oder Methacrylsäure mit Vernetzer (z.B. Durotak 280-2516),
	1,64 g	Galaktomannan (z.B. Meyprogat 90),
	1,60 g	Propandiol-1,2 und
	2,00 g	Estradiol werden unter Zugabe von
	8,773 g	Ethanol und
45	8,773 g	Essigsäureethylester in einem Becherglas durch Rühren homogenisiert.

Diese Masse wird mit einer Streichrakel auf eine einseitig mit Aluminium bedampfte und beidseitig mit Silikon beschichtete 100 µm dicke Polyesterfolie ausgestrichen und 10 Minuten bei 50 °C im Umlufttrockenschrank getrocknet, so dass ein wirkstoffhaltiger Klebefilm mit einem Flächengewicht von 80 g/m² resultiert. Dieser wird anschließend mit einer 15 µm dicken Polyesterfolie abgedeckt. Danach werden Einzelpflaster mit einer Fläche von 16 cm² ausgestanzt.

55 Wirkstofffreisetzung

Zur Messung der Wirkstofffreisetzung werden 5 cm² große Pflasterabschnitte verwendet.

Auf der Seite der Rückschicht wird das Wirkstoffpflaster mit einer 100 µm dicken Polyesterfolie verklebt

und nach Abziehen der wiederablösbaren Schutzschicht in 80 ml demineralisiertes Wasser von 34° C gegeben. Nach 2, 4, 6 und 24 Stunden wird das demineralisierte Wasser gewechselt und der Estradiolgehalt in den Probelösungen flüssigchromatographisch bestimmt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

- 5 Die weiteren Beispiele unterscheiden sich in dem eingesetzten Haftkleber. Die Ergebnisse der Wirkstofffreisetzung sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Beispiel 2

10

148,00 g	nichtvernetzbarer Haftkleber auf Basis von Homo- und Copolymeren mit mindestens einem Derivat der Acryl- oder Methacrylsäure (z.B. Durotak 280-2287),
2,40 g	Galaktomannan (z.B. Meyprogat 90),
1,60 g	Propandiol-1,2 und
2,00 g	Estradiol werden unter Zugabe von
30,667 g	Ethanol und
15,337 g	Essigsäureethylester in einem Becherglas durch Rühren homogenisiert.

15

20

Die Weiterverarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben.

25

Beispiel 3

140,26 g	vernetzbarer Haftkleber auf der Basis von Homo- und Copolymeren mit mindestens einem Derivat der Acryl- oder Methacrylsäure mit Vernetzer (z.B. Durotak 126-1050)
1,64 g	Galaktomannan (z.B. Meyprogat 90),
1,60 g	Propandiol-1,2 und
2,00 g	Estradiol werden unter Zugabe von
20 ml	Ethanol und
20 ml	Essigsäureethylester in einem Becherglas durch Rühren homogenisiert.

30

35

Die Weiterverarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben.

40

Beispiel 4

155,43 g	vernetzbarer Haftkleber auf der Basis von Homo- und Copolymeren mit mindestens einem Derivat der Acryl- oder Methacrylsäure mit Vernetzer (z.B. Durotak 380-1054),
1,64 g	Galaktomannan (z.B. Meyprogat 90),
1,60 g	Propandiol-1,2 und
2,00 g	Estradiol werden in einem Becherglas unter Rühren homogenisiert.

45

50

Die Weiterverarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben.

55

Beispiel 5

153,20 g	vernetzbarer Haftkleber auf der Basis von Homo- und Copolymeren mit mindestens einem Derivat der Acryl- oder Methacrylsäure mit Vernetzer (z.B. Durotak 180-1197B),
1,64 g	Galaktomannan (z.B. Meyprogat 90),
1,60 g	Propandiol-1,2 und
2,00 g	Estradiol werden unter Zugabe von
20,00 ml	Ethanol und
20,00 ml	Essigsäureethylester in einem Becherglas unter Rühren homogenisiert.

10

Die Weiterverarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben.

Beispiel 6

15

146,88 g	vernetzbarer Haftkleber auf der Basis von Homo- und Copolymeren mit mindestens einem Derivat der Acryl- oder Methacrylsäure mit Vernetzer (z.B. Aroset 1880-Z-46),
1,64 g	Galaktomannan (z.B. Meyprogat 90),
1,60 g	Propandiol-1,2 und
2,00 g	Estradiol werden unter Zugabe von
20,00 ml	Ethanol und
20,00 ml	Essigsäureethylester in einem Becherglas unter Rühren homogenisiert.

25

Die Weiterverarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben.

Beispiel 7

30

139,22 g	vernetzbarer Haftkleber auf der Basis von Homo- und Copolymeren mit mindestens einem Derivat der Acryl- oder Methacrylsäure mit Vernetzer (z.B. Aroset 1930-TH-46),
1,64 g	Galaktomannan (z.B. Meyprogat 90),
1,60 g	Propandiol-1,2 und
2,00 g	Estradiol werden unter Zugabe von
30,00 ml	Ethanol und
30,00 ml	Essigsäureethylester in einem Becherglas unter Rühren homogenisiert.

40

Die Weiterverarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1 beschreiben.

45

Tabelle 1

Stand der Technik nach EP 0186019 - Beispiel 3 C Wirkstofffreisetzung: 0,63 mg/16 cm² x 24 Std.

50

55

Beispiel	Wirkstofffreisetzung mg/16 cm ² nach				
	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h
1	0,67	1,10	1,63	—	2,38
2	0,77	1,24	1,85	—	2,67
3	0,88	1,37	—	1,63	2,87
4	0,74	1,19	—	1,77	2,43
5	0,62	1,01	—	1,49	2,28
6	0,66	1,00	—	1,51	2,36
7	0,81	1,28	—	1,91	2,71

Wie die Ergebnisse in Tabelle 1 zeigen, ist die Wirkstofffreisetzung der erfindungsgemäßen Pflaster schon nach 2 Stunden so hoch wie sie nach dem Stand der Technik erst nach 24 Stunden ist.

Ansprüche

1. Wirkstoffpflaster für die kontrollierte Abgabe von Wirkstoffen an die Haut, welches aus einer Rückschicht und einem damit verbundenen, wasserunlöslichen Klebefilm aus einem Haftkleber besteht, der in Wasser quellbare Polymere enthält und in dem der Wirkstoff zumindest teilweise löslich ist, und aus einer den Klebefilm abdeckenden, wieder ablösbaren Schutzschicht, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftkleber auf Homo- und/oder Copolymeren mit mindestens einem Derivat der Acryl- oder Methacrylsäure basiert und als im Kleber teilweise oder vollständig gelöste Wirkstoffe in einer Konzentration von 0,5 bis 10 Gew.-% Oestrogene und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Derivate alleine oder in Kombination mit Gestagenen enthält.
2. Wirkstoffpflaster nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftkleber vernetzbar ist.
3. Wirkstoffpflaster nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftkleber ein Lösemittelhaftkleber ist.
4. Wirkstoffpflaster nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftkleber ein Dispersionshaftkleber ist.
5. Wirkstoffpflaster nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftkleber ein Schmelzhaftkleber ist.
6. Wirkstoffpflaster nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftkleber mindestens ein klebrigmachendes Harz in einer Menge von 0,5 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 20 Gew.-%, enthält.
7. Wirkstoffpflaster nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Klebefilm die Kristallisation des Wirkstoffes verzögernde oder verhindernde Stoffe in einem Anteil von 0,1 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-% enthält.
8. Wirkstoffpflaster nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Klebefilm in Wasser quellbare Polymere in einem Anteil von 0,01 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 0,1 bis 5 Gew.-% enthält.
9. Wirkstoffpflaster nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der wirkstoffhaltige Klebefilm eine Dicke von 0,01 bis 0,3 mm, vorzugsweise 0,04 bis 0,20 mm aufweist.
10. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffpflastern nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die homogenisierte, wirkstoffhaltige Klebmasse auf die wieder ablösbare Schutzschicht aufgetragen und nach Abdampfen des Lösungsmittels mit der für den Wirkstoff undurchlässigen Rückschicht abgedeckt wird.
11. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffpflastern nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Klebmasse auf eine ablösbare Zwischenschicht aufgetragen und nach Abdampfen des Lösungsmittels mit der für den Wirkstoff undurchlässigen Rückschicht abgedeckt wird.
12. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffpflastern nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die ablösbare Zwischenschicht in einem späteren Arbeitsgang entfernt und durch die wieder ablösbare Schutzschicht ersetzt wird.
13. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffpflastern nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Klebmasse auf die für den Wirkstoff undurchlässige Rückschicht

aufgetragen und nach Abdampfen des Lösungsmittels mit der wieder ablösbaren Schutzschicht oder Zwischenschicht abgedeckt wird.

14. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffpflastern nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Vereinzelung der Wirkstoffpflaster durch Schneiden und/oder Formatstanzen erfolgt.

15. Verwendung des Wirkstoffpflasters nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur transdermalen Applikation von Oestrogenen, ihren pharmazeutisch unbedenklichen Derivaten alleine oder in Kombination mit Gestagenen in der Humanmedizin.

10 Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten: ES, GR

1. Verfahren zur Herstellung eines Wirkstoffpflasters für die kontrollierte Abgabe von Wirkstoffen an die Haut, welches aus einer Rückschicht und einem damit verbundenen, wasserunlöslichen Klebefilm aus einem Haftkleber besteht, der in Wasser quellbare Polymere enthält und in dem der Wirkstoff zumindest teilweise löslich ist, und aus einer den Klebefilm abdeckenden, wieder ablösbaren Schutzschicht, dadurch gekennzeichnet, dass eine Klebmasse auf Basis eines Homo- und/oder Copolymeren mit mindestens einem Derivat der Acryl- oder Methacrylsäure homogenisiert wird, wobei als vorher oder gleichzeitig zugesetzter Wirkstoff Oestrogene und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Derivate alleine oder in Kombination mit Gestagenen eingesetzt werden, dass die Masse auf die wiederablösbare Schutzschicht oder eine ablösbare Zwischenschicht aufgetragen und nach Abdampfen des Lösungsmittels mit der für den Wirkstoff undurchlässigen Rückschicht abgedeckt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die wirkstoffhaltige Klebmasse auf die für den Wirkstoff undurchlässige Rückschicht aufgetragen und nach Abdampfen des Lösungsmittels mit der wieder ablösbaren Schutzschicht oder Zwischenschicht abgedeckt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die im Kleber teilweise oder vollständig gelösten Wirkstoffe in einer Konzentration von 0,5 bis 10,0 Gew.-% eingesetzt werden.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß ein vernetzbarer Haftkleber eingesetzt wird.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Haftkleber ein Lösemittel-, Dispersions- oder Schmelzhaftkleber eingesetzt wird.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Haftkleber ein Kleber mit mindestens einem klebrigmachenden Harz in einer Menge von 0,5 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 20 Gew.-%, eingesetzt wird.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß in den Klebefilm die Kristallisation des Wirkstoffes verzögernde oder verhindernde Stoffe in einem Anteil von 0,1 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, eingebracht werden.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß ein Klebefilm mit einem Anteil von 0,01 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 0,1 bis 5 Gew.-%, von in Wasser quellbaren Polymeren eingesetzt wird.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der wirkstoffhaltige Klebefilm in einer Dicke von 0,01 bis 0,3 mm, vorzugsweise 0,04 bis 0,20 mm, eingesetzt wird.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Vereinzelung der Wirkstoffpflaster durch Schneiden und/oder Formatstanzen erfolgt.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die ablösbare Zwischenschicht in einem späteren Arbeitsgang entfernt und durch die wieder ablösbare Schutzschicht ersetzt wird.

12. Verfahren zur Verwendung eines nach einem der Ansprüche 1 bis 11 hergestellten Wirkstoffpflasters, dadurch gekennzeichnet, daß das Wirkstoffpflaster zur transdermalen Applikation von Oestrogenen, ihren pharmazeutisch unbedenklichen Derivaten alleine oder in Kombination mit Gestagenen in der Humanmedizin verwendet wird.

50

55